

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 17 avril 2000 (17.04.00)	
Demande internationale no PCT/FR99/01901	Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 99/0675
Date du dépôt international (jour/mois/année) 30 juillet 1999 (30.07.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 31 juillet 1998 (31.07.98)
Déposant KOKEN, Marcel etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

23 février 2000 (23.02.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller
no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	no de téléphone: (41-22) 338.83.38

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

## NOTIFICATION RELATIVE A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION DU DOCUMENT DE PRIORITE

(instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire

OBOLENSKY, Michel  
Cabinet Lavoix  
2, place d'Estienne d'Orves  
F-75441 Paris Cedex 09  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 01 septembre 1999 (01.09.99)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 99/0675	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR99/01901	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30 juillet 1999 (30.07.99)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 31 juillet 1998 (31.07.98)
Déposant INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) etc	

- La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
- Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
- Un astérisque(\*) figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
- Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
31 juil 1998 (31.07.98)	98/09886	FR	23 août 1999 (23.08.99)

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: R. Raïssi no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE  
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

LE GUEN Gerard  
CABINET LAVOIX  
2, place d'Estienne d'Orves  
75441 Paris Cédex 09  
FRANCE

REÇU LE

20 AVR. 2000

Cabinet LAVOIX

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU  
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE  
INTERNATIONAL

(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition

(jour/mois/année)

18.04.2000

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

BET 99/0675

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.

PCT/FR99/01901

Date du dépôt international (jour/mois/année)

30/07/1999

Date de priorité (jour/mois/année)

31/07/1998

Déposant

I.N.S.E.R.M.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.

2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.

3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

#### 4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen  
préliminaire international



Office européen des brevets

D-80298 Munich

Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Senkel, H

Tél. +49 89 2399-8071




## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>BET 99/0675</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° <b>PCT/FR99/01901</b>	Date du dépôt International (jour/mois/année) <b>30/07/1999</b>	Date de priorité (jour/mois/année) <b>31/07/1998</b>
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB <b>A61K38/21</b>		
Déposant <b>I.N.S.E.R.M.</b>		
1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.  2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.  <input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).  Ces annexes comprennent feuilles.		
3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants: <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale  <b>23/02/2000</b>	Date d'achèvement du présent rapport  <b>18.04.2000</b>	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:   Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  <b>Deck, A</b>  N° de téléphone +49 89 2399 8432	



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01901

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.)* :

**Description, pages:**

1-16 version initiale

**Revendications, N°:**

1-11 version initiale

**Dessins, feuilles:**

1/7-7/7 version initiale

**2. Les modifications ont entraîné l'annulation :**

- ☐ de la description, pages :  
☐ des revendications, n° :  
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

**4. Observations complémentaires, le cas échéant :**

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01901

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration****1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications

**2. Citations et explications**

voir feuille séparée

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant la section V:

Il est fait référence aux documents suivants dans la présente communication:

- D1: BYRD J.C. ET AL: 'Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals' SEMINARS IN ONCOLOGY(SEMIN. ONCOL.), 25/1 (65-74), XP002104744 United States
- D2: SOIGNET S ET AL: 'Clinical and laboratory studies in leukemia of an organic arsenical, melarsoprol (Meeting abstract).' PROC ANNU MEET AM SOC CLIN ONCOL;16:A10 1997, XP002104745
- D3: KONIG ANDREA\_(A) ROBERTA: 'Comparative activity of melarsoprol and arsenic trioxide in chronic B-cell leukemia lines.' BLOOD, 1997, XP002095650
- D4: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 23, 3 juin 1996 (1996-06-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 307527, SLEE, ELIZABETH A. ET AL: 'Benzyloxycarbonyl -Val-Ala-Asp (OMe) fluoromethylketone (Z-VAD.FMK) inhibits apoptosis by blocking the processing of CPP32--' XP002104746 & BIOCHEM. J. (1996), 315(1), 21-4 CODEN: BIJOAK;ISSN: 0264-6021,1996,

Remarque préliminaire:

L'invention se rapporte à l'utilisation, pour la fabrication d'un médicament, d'une substance définie par une caractéristique fonctionnelle, à savoir une substance "qui favorise l'adressage de la protéine PML vers les corps nucléaires et/ou sa stabilisation". Selon l'Article 6 et la Directive III-4.7. du PCT, en règle générale les revendications qui tentent de définir l'invention par le résultat recherché ne doivent pas être admises. Cependant, il semble que l'invention ne peut être formulée de façon plus précise sans nuire à sa portée légitime, étant donné qu'aucun document de l'art antérieur ne décrit ce concept inventif d'adressage ou de stabilisation de la protéine PML. De plus, la description indique que le résultat recherché est tel qu'il peut être vérifié directement et avec succès au moyen de tests ne nécessitant rien de plus que de simples essais (page 2, lignes 1 à 6). Il ne sera donc pas soulevé d'objection de clarté, et le rapport de recherche internationale établi semble couvrir suffisamment l'art antérieur de la présente invention.

**RAPPORT D'EXAMEN**

Demande internationale n° PCT/FR99/01901

**PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

---

**Nouveauté:**

La présente demande remplit les conditions énoncées dans l'Article 33 (2) PCT car les revendications 1 à 11 sont nouvelles au vu des documents de l'art antérieur:

- Les documents D1 (page 71, colonne 1, lignes 15-17), D2 (en entier) et D3 (page 568, colonne 2 à page 569, premier paragraphe) décrivent l'activité apoptotique de composés de l'arsenic, l'oxyde d'arsenic et le melarsoprol, sur des cellules cancéreuses de leucémies et sur des patients atteints de leucémies. Ces documents ne décrivent pas la combinaison de ce composé avec la protéine PML ou un agent induisant la surexpression de PML in vitro ou in vivo pour la fabrication d'un médicament, comme requis dans les revendications indépendantes 1, 5, 6, 7 et 8.

Les revendications 9 à 11 ayant trait à l'utilisation pour la fabrication d'un médicament de substances seules autres que les composés de l'arsenic, elles ne sont pas anticipées par les documents D1 à D3.

- Le document D4 rapporte l'utilisation d'zVAD comme inhibiteur de protéases, en particulier pour l'inhibition de l'apoptose. D4 ne suggère pas l'utilisation de cette substance pour induire la mort cellulaire ou stimuler une réaction immunitaire, et n'anticipe donc pas l'objet des revendications 9 à 11.

**Activité inventive:**

L'art antérieur le plus proche est le document D1 qui décrit les différents traitements des leucémies lymphoïdes, en indiquant entre autres l'observation d'une activité préliminaire du melarsoprol.

Le problème sous-jacent de l'invention est de trouver un nouveau traitement pour induire la mort cellulaire, en particulier la mort de cellules cancéreuses de type leucémiques, ou de stimuler une réaction immunitaire.

La solution revendiquée est basée sur l'utilisation d'une substance favorisant l'adressage de la protéine PML vers les corps nucléaires et/ou sa stabilisation, cette substance pouvant être utilisée:

- seule si elle est choisie parmi des composés autres que les composés de l'arsenic, ou



- combinée à la protéine PML ou à un agent induisant la surexpression de cell -ci dans le cas des composés de l'arsenic ou autres composés.

La demande remplit les conditions énoncées dans l'Article 33 (3) PCT car l'objet des revendications 1 à 11 est inventif.

Le document D1 suggère l'utilisation d'un composé de l'arsenic, le melarsoprol, contre des cellules leucémiques. Les documents D2 et D3 confirment l'utilisation du melarsoprol ainsi que de l'oxyde d'arsenic pour induire l'apoptose des cellules leucémiques dans le traitement des patients atteints de leucémie.

Or, aucun document ne suggère la combinaison d'un composé de l'arsenic avec la protéine PML ou un agent induisant sa surexpression comme par exemple un interféron, pour induire la mort des cellules indésirables de type leucémiques. Cette combinaison s'avère être synergique (voir exemple 4 par exemple), et l'homme du métier ne trouve aucune indication dans l'art antérieur qu'une telle combinaison puisse avoir un effet synergique.

Les revendications 1 à 8 sont donc inventives.

Le document D4 décrit l'utilisation d'un composé autre qu'un composé de l'arsenic, le zVAD, en vue de l'inhibition de l'apoptose, soit l'inhibition de la mort cellulaire. Or le but recherché est opposé, à savoir l'utilisation d'une substance telle que le zVAD pour induire la mort cellulaire. Cette mort cellulaire est décrite dans la présente invention comme n'étant pas causée par apoptose, mais le document D4 ne suggère aucunement l'utilisation du zVAD pour induire un mécanisme de mort cellulaire autre que l'apoptose, et ne mentionne pas non plus le mécanisme d'adressage ou de stabilisation de la protéine PML par le zVAD. Le document D4 seul ou combiné avec D1, D2 ou D3, ne suggérerait donc pas à l'homme du métier d'utiliser une substance autre qu'un composé de l'arsenic, tel que le zVAD, pour induire la mort cellulaire ou pour stimuler une réaction immunitaire.

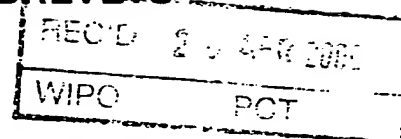
Les revendications 9 à 11 sont donc également inventives.

#### Concernant la section VIII:

Par souci de clarté il semblerait que la revendication 10 devrait être rendue dépendante de la revendication 9.

↳ Non, car il n'est pas sûr que les inhibiteurs  
des substrats de caspase favorisent l'adressage  
de la PML ou sa stabilisation.

PCT



## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

17 T



Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 99/0675	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/01901	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30/07/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 31/07/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K38/21		
Déposant I.N.S.E.R.M.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 23/02/2000	Date d'achèvement du présent rapport 18.04.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Deck, A N° de téléphone +49 89 2399 8432 

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01901

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

**Description, pages:**

1-16                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-11                      version initiale

**Dessins, feuilles:**

1/7-7/7                      version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :
- ☐ des revendications,    n°s :
- ☐ des dessins,            feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

**voir feuille séparée**

**Concernant la section V:**

Il est fait référence aux documents suivants dans la présente communication:

- D1: BYRD J.C. ET AL: 'Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals' SEMINARS IN ONCOLOGY(SEMIN. ONCOL.), 25/1 (65-74), XP002104744 United States
- D2: SOIGNET S ET AL: 'Clinical and laboratory studies in leukemia of an organic arsenical, melarsoprol (Meeting abstract).' PROC ANNU MEET AM SOC CLIN ONCOL;16:A10 1997, XP002104745
- D3: KONIG ANDREA\_(A) ROBERTA: 'Comparative activity of melarsoprol and arsenic trioxide in chronic B-cell leukemia lines.' BLOOD, 1997, XP002095650
- D4: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 23, 3 juin 1996 (1996-06-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 307527, SLEE, ELIZABETH A. ET AL: 'Benzyloxycarbonyl -Val-Ala-Asp (OMe) fluoromethylketone (Z-VAD.FMK) inhibits apoptosis by blocking the processing of CPP32--' XP002104746 & BIOCHEM. J. (1996), 315(1), 21-4 CODEN: BIJOAK;ISSN: 0264-6021,1996,

**Remarque préliminaire:**

L'invention se rapporte à l'utilisation, pour la fabrication d'un médicament, d'une substance définie par une caractéristique fonctionnelle, à savoir une substance "qui favorise l'adressage de la protéine PML vers les corps nucléaires et/ou sa stabilisation". Selon l'Article 6 et la Directive III-4.7. du PCT, en règle générale les revendications qui tentent de définir l'invention par le résultat recherché ne doivent pas être admises. Cependant, il semble que l'invention ne peut être formulée de façon plus précise sans nuire à sa portée légitime, étant donné qu'aucun document de l'art antérieur ne décrit ce concept inventif d'adressage ou de stabilisation de la protéine PML. De plus, la description indique que le résultat recherché est tel qu'il peut être vérifié directement et avec succès au moyen de tests ne nécessitant rien de plus que de simples essais (page 2, lignes 1 à 6). Il ne sera donc pas soulevé d'objection de clarté, et le rapport de recherche internationale établi semble couvrir suffisamment l'art antérieur de la présente invention.

Nouveauté:

La présente demande remplit les conditions énoncées dans l'Article 33 (2) PCT car les revendications 1 à 11 sont nouvelles au vu des documents de l'art antérieur:

- Les documents D1 (page 71, colonne 1, lignes 15-17), D2 (en entier) et D3 (page 568, colonne 2 à page 569, premier paragraphe) décrivent l'activité apoptotique de composés de l'arsenic, l'oxyde d'arsenic et le melarsoprol, sur des cellules cancéreuses de leucémies et sur des patients atteints de leucémies. Ces documents ne décrivent pas la combinaison de ce composé avec la protéine PML ou un agent induisant la surexpression de PML in vitro ou in vivo pour la fabrication d'un médicament, comme requis dans les revendications indépendantes 1, 5, 6, 7 et 8.

Les revendications 9 à 11 ayant trait à l'utilisation pour la fabrication d'un médicament de substances seules autres que les composés de l'arsenic, elles ne sont pas anticipées par les documents D1 à D3.

- Le document D4 rapporte l'utilisation d zVAD comme inhibiteur de protéases, en particulier pour l'inhibition de l'apoptose. D4 ne suggère pas l'utilisation de cette substance pour induire la mort cellulaire ou stimuler une réaction immunitaire, et n'anticipe donc pas l'objet des revendications 9 à 11.

Activité inventive:

L'art antérieur le plus proche est le document D1 qui décrit les différents traitements des leucémies lymphoïdes, en indiquant entre autres l'observation d'une activité préliminaire du melarsoprol.

Le problème sous-jacent de l'invention est de trouver un nouveau traitement pour induire la mort cellulaire, en particulier la mort de cellules cancéreuses de type leucémiques, ou de stimuler une réaction immunitaire.

La solution revendiquée est basée sur l'utilisation d'une substance favorisant l'adressage de la protéine PML vers les corps nucléaires et/ou sa stabilisation; cette substance pouvant être utilisée:

- seule si elle est choisie parmi des composés autres que les composés de l'arsenic, ou

- combinée à la protéine PML ou à un agent induisant la surexpression de celle-ci dans le cas des composés de l'arsenic ou autres composés.

La demande remplit les conditions énoncées dans l'Article 33 (3) PCT car l'objet des revendications 1 à 11 est inventif.

Le document D1 suggère l'utilisation d'un composé de l'arsenic, le melarsoprol, contre des cellules leucémiques. Les documents D2 et D3 confirment l'utilisation du melarsoprol ainsi que de l'oxyde d'arsenic pour induire l'apoptose des cellules leucémiques dans le traitement des patients atteints de leucémie.

Or, aucun document ne suggère la combinaison d'un composé de l'arsenic avec la protéine PML ou un agent induisant sa surexpression comme par exemple un interféron, pour induire la mort des cellules indésirables de type leucémiques. Cette combinaison s'avère être synergique (voir exemple 4 par exemple), et l'homme du métier ne trouve aucune indication dans l'art antérieur qu'une telle combinaison puisse avoir un effet synergique.

Les revendications 1 à 8 sont donc inventives.

Le document D4 décrit l'utilisation d'un composé autre qu'un composé de l'arsenic, le zVAD, en vue de l'inhibition de l'apoptose, soit l'inhibition de la mort cellulaire. Or le but recherché est opposé, à savoir l'utilisation d'une substance telle que le zVAD pour induire la mort cellulaire. Cette mort cellulaire est décrite dans la présente invention comme n'étant pas causée par apoptose, mais le document D4 ne suggère aucunement l'utilisation du zVAD pour induire un mécanisme de mort cellulaire autre que l'apoptose, et ne mentionne pas non plus le mécanisme d'adressage ou de stabilisation de la protéine PML par le zVAD. Le document D4 seul ou combiné avec D1, D2 ou D3, ne suggérerait donc pas à l'homme du métier d'utiliser une substance autre qu'un composé de l'arsenic, tel que le zVAD, pour induire la mort cellulaire ou pour stimuler une réaction immunitaire.

Les revendications 9 à 11 sont donc également inventives.

### **Concernant la section VIII:**

Par souci de clarté il semblerait que la revendication 10 devrait être rendue dépendante de la revendication 9.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

# PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>BET 99/0675</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 99/01901</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>30/07/1999</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)) <b>31/07/1998</b>
Déposant <b>I.N.S.E.R.M.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

### 1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☒ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

### 4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

### 5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

### 6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.



**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n°  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
**voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210**
3. ☐ Les revendications n°  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210****Suite du cadre I.2****Revendications nos.: 1-10**

Les revendications 1-10 présentes ont trait à une composition définie (entre autres) au moyen des paramètres suivants:

P1: Substance qui favorise l'adressage de la protéine PML vers les corps

P2: Substance choisie parmi les composés de l'arsenic, les composés ayant les mêmes propriétés biologiques que l'arsenic, et les inhibiteurs et/ou substrats des caspases.

L'utilisation de ces paramètres est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Il est impossible de comparer les paramètres que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible. Par conséquent, la recherche a été effectuée selon l'idée inventive générale de la demande et a surtout été concentrée sur les composés mentionnés explicitement dans les exemples de la description aux pages 12-16.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K38/21 A61K33/36 A61K38/06 A61K31/285

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BYRD J.C. ET AL: "Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals" SEMINARS IN ONCOLOGY(SEMIN. ONCOL.), 25/1 (65-74), XP002104744 United States page 71, colonne 1, ligne 15-17	1
X	SOIGNET S ET AL: "Clinical and laboratory studies in leukemia of an organic arsenical, melarsoprol (Meeting abstract)." PROC ANNU MEET AM SOC CLIN ONCOL;16:A10 1997, XP002104745 le document en entier	1,2

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherté, C

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>KONIG ANDREA_(A) ROBERTA: "Comparative activity of melarsoprol and arsenic trioxide in chronic B-cell leukemia lines."  BLOOD, 1997, XP002095650  page 568, colonne 2 -page 569, colonne 1, alinéa 1</p>	1,2
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 23,  3 juin 1996 (1996-06-03)  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 307527,  SLEE, ELIZABETH A. ET AL:  "Benzyloxycarbonyl -Val-Ala-Asp (OMe) fluoromethylketone (Z-VAD.FMK) inhibits apoptosis by blocking the processing of CPP32—"  XP002104746  abrégé  &amp; BIOCHEM. J. (1996), 315(1), 21-4 CODEN: BIJOAK; ISSN: 0264-6021, 1996,</p>	1,3,6, 10,11